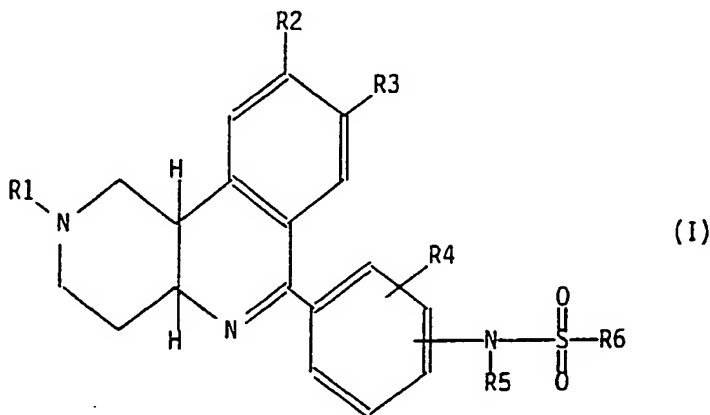


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 471/04, A61K 31/47 // (C07D 471/04, 221/00, 221/00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/17991 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. November 1991 (28.11.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00895 (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Mai 1991 (14.05.91) (30) Prioritätsdaten: 1658/90-1 16. Mai 1990 (16.05.90) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postf. 100310, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : FLOCKERZI, Dieter [DE/DE]; Ackerweg 26, D-7753 Allensbach (DE). KLEMM, Kurt [DE/DE]; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-SCHLER, Hermann ; Hohenhewenstraße 19, D-7760 Radolfzell (DE). FIGALA, Volker ; Am Hochfürst 2, D-7753 Allensbach 4 (DE). BEUME, Rolf ; Bohlstr. 13, D-7750 Konstanz 18 (DE). HÄFNER, Dietrich ; Beethovenstr. 5, D-7750 Konstanz (DE). HANAUER, Guido ; Hasenhof 7, D-7752 Reichenau (DE). ELTZE, Manfred ; Schützenstr. 20, D-7750 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian ; Hoheneggstr. 102, D-7750 Konstanz (DE). KILIAN, Ulrich ; Am Dachsberg 18, D-7752 Reichenau 2 (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU, US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NEW SULFONYL COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE SULFONYLVERBINDUNGEN



(57) Abstract

Compounds having the formula (I), in which the substituents have the meanings given in the description, are new potent bronchodilators.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben sind neue wirksame Bronchodilatoren.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

-1-

Neue Sulfonylverbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Sulfonylverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

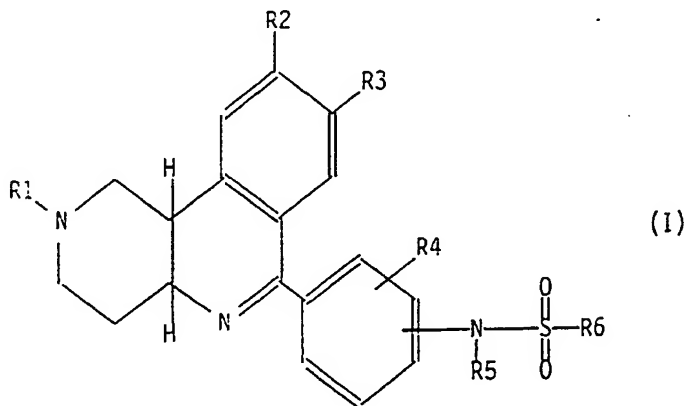
Bekannter technischer Hintergrund

In der DE-OS 21 23 328 und im USP 3,899,494 werden substituierte Benzo-naphthyridine beschrieben, die sich durch eine ausgeprägte Blutplättchenaggregationshemmung auszeichnen. Die Anwendung der unter diese Schutzrechte fallenden Verbindung mit dem vorgeschlagenen INN Benafentrin als Bronchodilator und zur Behandlung entzündlicher Atemwegserkrankungen wird in der Europäischen Patentanmeldung 247 971 offenbart.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die unten näher beschriebenen Verbindungen, die sich von der Verbindung Benafentrin insbesondere durch die Sulfonylsubstitution anstelle der Acetylsubstitution an der Aminogruppe unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit in einem ersten Aspekt Verbindungen der Formel I



-2-

worin

- R1 1-4C-Alkyl,
 - R2 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
 - R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
 - R4 Wasserstoff (H), Methyl oder Methoxy,
 - R5 Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl und
 - R6 1-4C-Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Hydroxy und Halogen bedeutet,
- und ihre Salze.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-4C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

Als beispielhafte substituierte Phenylreste R6 seien genannt die Reste: 4-Methylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl und 4-Hydroxyphenyl.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

-3-

Hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I, in denen

- R1 1-4C-Alkyl,
 - R2 1-4C-Alkoxy,
 - R3 1-4C-Alkoxy,
 - R4 Wasserstoff oder Methyl,
 - R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl,
 - R6 1-4C-Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl mit einem Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Halogen bedeutet,
- und ihre Salze.

Besonders hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I, in denen

- R1 Methyl,
 - R2 Methoxy,
 - R3 Methoxy und
 - R4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
- der Rest $-N(R_5)SO_2R_6$ in 4-Position an dem in 6-Stellung am Benzo-naphthyridin-ring gebundenen Phenylrest steht,
- R5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und
 - R6 Methyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl oder 4-Fluorphenyl bedeutet,
- und ihre Salze.

Der Benzo-naphthyridincyclus besitzt (an den Positionen 4a und 10b) zwei Chiralitätszentren. Die Erfindung umfaßt daher alle denkbaren Enantiomeren und Diastereomeren sowie die Racemate und Gemische davon. Bevorzugt sind jene Verbindungen der Formel I, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig sind.

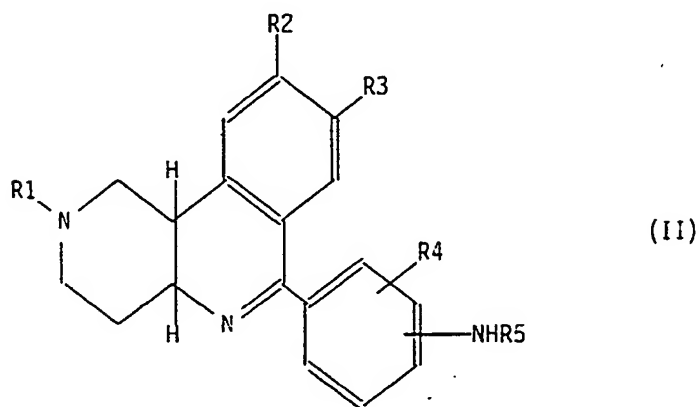
Bevorzugt sind die enantiomer reinen, zueinander spiegelbildlichen Cis-Verbindungen, die das linear polarisierte Licht in (+)- bzw. (-)-Richtung drehen [(-)-Enantiomer und (-)-Enantiomer]. Die Trennung der trans-Verbindungen von den (dazu diastereomeren) Cis-Verbindungen erfolgt - ebenso wie die Trennung der (-)- und (-)-Enantiomeren - auf eine dem Fachmann vertraute Weise, z.B. so wie in der Europäischen Patentanmeldung 247 971 beschrieben.

Besonders bevorzugt sind in diesem Zusammenhang solche Verbindungen der Formel I, die sich von Verbindungen der Formel II herleiten, die die gleiche absolute Konfiguration haben wie die Verbindung (-)-cis-6-(4-Aminophenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-benzo[c][1,6]-naphthyridin mit dem optischen Drehwert $[\alpha]_{578\text{Hg}}^{22} = -213^{\circ}$ (c=1, Chloroform).

-4-

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,



worin R1, R2, R3, R4 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Sulfonylverbindungen der Formel III,



worin R6 die oben angegebene Bedeutung hat und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, oder daß man

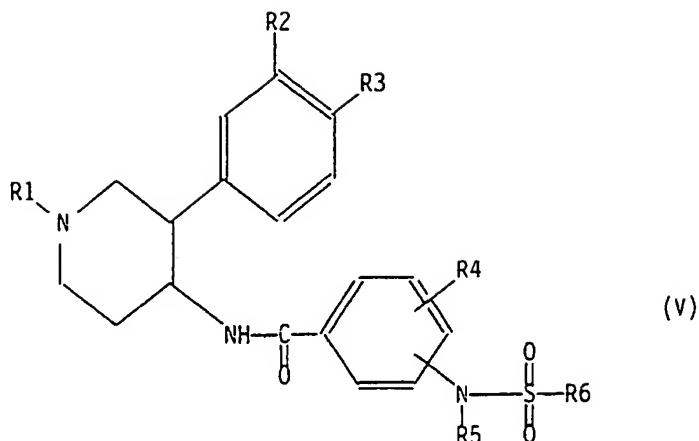
b) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R5 1-4C-Alkyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R5 Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel der Formel IV,



worin R5 1-4C-Alkyl und Y eine Abgangsgruppe bedeutet, alkyliert, oder daß man

c) Verbindungen der Formel V,

-5-



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, cyclokondensiert und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen II mit den Verbindungen III erfolgt in inerten Lösungsmitteln auf eine Weise, wie sie dem Fachmann für die Herstellung von Sulfonamiden bekannt ist. Die Abgangsgruppe X ist bevorzugt ein Halogenatom, insbesondere ein Chloratom. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt in Gegenwart einer Hilfsbase, z.B. eines organischen Amins, wie Triethylamin oder Pyridin, oder z.B. eines Carbonates, wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat.

Die N-Alkylierung gemäß Verfahrensvariante b) wird in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise, gegebenenfalls unter Phasentransfer-Bedingungen, bevorzugt in Gegenwart geeigneter Basen oder nach vorheriger Deprotonierung der Verbindungen I mit R5 = wasserstoff durchgeführt.

Als Deprotonierungsmittel kommen vor allem solche Agenzien in Frage, für die die Acidität des Protons am Stickstoff groß genug ist, um eine Anionbildung zu erzielen. Neben metallorganischen Verbindungen, wie z.B. Butyllithium, seien beispielsweise Metallhydride, insbesondere Natriumhydrid, oder Alkalialkoholate, z.B. Natriummethylat oder Kalium-tert.-butylat, oder Alkalihydroxide, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate, z.B. Natriumcarbonat erwähnt.

-6-

Die Abgangsgruppe Y der Verbindungen IV ist eine Gruppe, die bei der Umsetzung von Y - R5 mit dem deprotonierten I leicht abgespalten wird, beispielsweise ein Halogenatom, wie Chlor, Brom oder Jod, oder die Alkylsulfatgruppe.

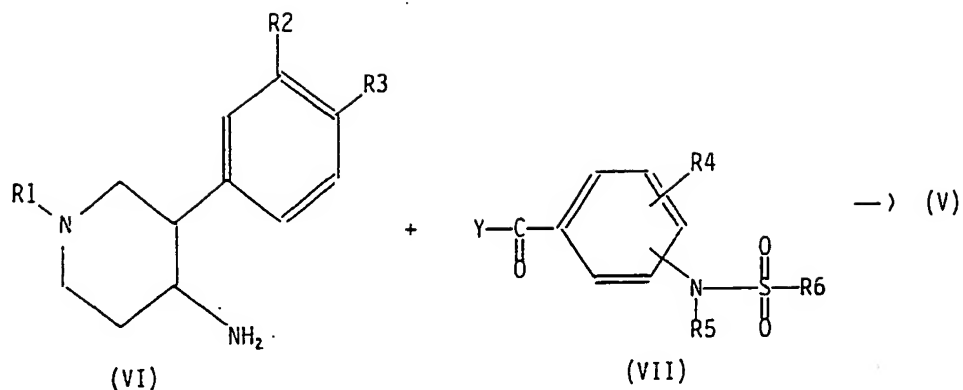
Die Deprotonierung und anschließende N-Alkylierung wird in inerten, wasserfreien Lösungsmitteln vorgenommen, wie sie für das Arbeiten mit starken Deprotonierungsmitteln geeignet sind, oder in Wasser-Lösungsmittelgemischen, wie sie beim Arbeiten unter Phasentransfer-Bedingungen eingesetzt werden. Beispielsweise seien offenkettige oder cyclische Ether, wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Lösungsmittel wie DMF oder DMSO genannt. Als Wasser-/Lösungsmittelmischungen seien beispielsweise die Mischungen von Wasser mit Chloroform, Dichlormethan oder Benzol genannt. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt unter schonenden Reaktionsbedingungen bei Temperaturen um oder unter 0°C.

Die Cyclokondensation gemäß Verfahrensvariante c) erfolgt auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise gemäß Bischler-Napieralski in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie beispielsweise Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentoxid oder bevorzugt Phosphoroxotrichlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem sonstigen inerten Lösungsmittel wie Acetonitril, oder ohne weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensationsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Kondensationsmittels.

Die Verbindungen der Formel II mit R5 = Wasserstoff sind aus der DE-OS 21 23 328, dem USP 3,899,494 oder der EP-A-247 971 bekannt bzw. sie können auf analoge Weise, wie in den vorstehenden Schriften beschrieben, hergestellt werden. Verbindungen II mit R5 = 1-4C-Alkyl können aus den Verbindungen II mit R5 = Wasserstoff durch Alkylierung auf eine dem Fachmann vertraute Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel V erhält man in an sich bekannter Weise gemäß folgender Reaktionsgleichung aus den Verbindungen VI und VII

-7-



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise ein Chloratom darstellt.

Die Verbindungen VI sind z.B. aus der DE-OS 21 23 328 oder der EP-A-247 971 bekannt oder sie können auf analoge Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen VII sind ebenfalls bekannt oder auf eine dem Fachmann bekannte Weise herstellbar.

Zur Herstellung der enantiomer reinen Verbindungen I erfolgt die Trennung der trans-Verbindungen von den cis-Verbindungen sowie die Trennung der (+)- und (-)-Enantiomeren vorteilhafterweise auf der Stufe der Verbindungen II, die aus der EP-A-247 971 bekannt sind bzw. die wie dort beschrieben hergestellt und getrennt werden können.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h und für Minuten die Abkürzung Min. verwendet. Zers. steht für Zersetzung. Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

Beispiele1. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-(4-methylsulfonylamidophenyl)-benzo[c][1,6]naphthyridin

Zur Lösung von 2,1 g rac-cis-6-(4-Aminophenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin in 20 ml absolutem Pyridin tropft man eine Lösung von 0,6 ml Methansulfonsäurechlorid in 3 ml absolutem Dioxan und rührt anschließend das Gemisch noch 3 h bei 60 °C. Nach dem Abkühlen gießt man den Ansatz auf 100 ml Eis/Wassergemisch, alkalisiert mit verdünnter Natronlauge und extrahiert mit n-Butanol. Nach dem Abdampfen des n-Butanols wird der verbleibende Rückstand mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingeeengt. Man erhält als Rückstand 2,4 g der Titelverbindung, die mit etherischer HCl ins Dihydrochlorid überführt und aus nicht getrocknetem Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute: 2,3 g der Titelverbindung als Dihydrochlorid-hydrat. Schmp. 239-240 °C (Zersetzung).

2. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-toluolsulfonylamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Analog Beispiel 1 erhält man die Titelverbindung, wenn p-Toluolsulfonsäurechlorid anstelle von Methansulfonsäurechlorid eingesetzt wird. Schmp. 219-221 °C (Dihydrochlorid-hydrat).

3. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-methyl-3-(p-toluolsulfonamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

3,9 g rac-cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-[4-methyl-3-(p-toluolsulfonamido)-benzamido]-piperidin werden in 50 ml Phosphoroxyltrichlorid 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phosphoroxyltrichlorid verteilt man den Rückstand zwischen Dichlormethan und 2N Natronlauge, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Dichlormethans reinigt man den Rückstand durch Kieselgelchromatographie. Die separierte Hauptproduktfraktion wird eingeeengt und der feste Rückstand in Essigsäureethylester/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 2,6 g der Titelverbindung als gelbliche Kristalle vom Schmp. 206-210 °C (Zers.).

Die Ausgangsverbindung rac-cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-[4-methyl-3-(p-toluolsulfonamido)-benzamido]-piperidin erhält man durch Umsetzung von 4,6 g 4-Methyl-3-(p-toluolsulfonamido)-benzoesäurechlorid mit 3,0 g rac-cis-4-Amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methylpiperidin und 4 ml Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan. Nach Ausschütteln mit NaHCO₃-Lösung, Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Einengen kristallisiert man den Rückstand in Methanol um. Ausbeute: 4,2 g, Schmp. 142-146 °C.

4. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[2-(p-toluolsulfonamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Analog Beispiel 3 erhält man die Titelverbindung aus 4,5 g rac-cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-[2-(p-toluolsulfonamido)-benzamido]-piperidin und 30 ml Phosphoroxytrichlorid. Ausbeute: 3,3 g bräunliche Kristalle.

Die Ausgangsverbindung rac-cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-[2-(p-toluolsulfonamido)-benzamido]-piperidin erhält man analog Beispiel 3 aus 2-(p-Toluolsulfonamido)-benzoesäurechlorid und dem entsprechenden Piperidin. Ausbeute: 70 %.

5. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-methoxyphenylsulfonamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Analog Beispiel 1 erhält man die Titelverbindung, wenn p-Methoxyphenylsulfonsäurechlorid eingesetzt wird. Ausbeute: 66 %, Schmp. 210-217 °C (als Carbonat-hydrat aus Methanol kristallisiert).

Alternativ erhält man die Titelverbindung analog Beispiel 3, wenn rac-cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-[(4-p-methoxyphenylsulfonamido)-benzamido]-piperidin cyclokondensiert wird. Diese Ausgangsverbindung erhält man analog Beispiel 3, wenn 4-(p-Methoxyphenylsulfonamido)-benzoesäurechlorid eingesetzt wird.

6. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-fluorphenyl)sulfonamido]-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Analog Beispiel 3 erhält man die Titelverbindung aus rac-cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-[(p-fluorphenylsulfonamido)-benzamido]-piperidin eingesetzt wird. Ausbeute: 69 %, Schmp. 163-165 °C.

Die Ausgangsverbindung ist analog Beispiel 3 aus 4-(p-Fluorphenylsulfonamido)-benzoesäurechlorid erhältlich. Ausbeute: 60 %, Schmp. 108-113 °C.

7. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-toluolsulfon-N-methylamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Analog Beispiel 3 erhält man die Titelverbindung aus rac-cis-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methyl-4-[(p-toluolsulfon-N-methylamido)-benzamido]-piperidin; Ausbeute: 53 %, Schmp. 157-158 °C (aus Methanol/Ether).

Die Ausgangsverbindung ist analog Beispiel 3 aus 4-(p-Toluolsulfon-N-methylamido)-benzoesäurechlorid erhältlich.

8. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-toluolsulfon-N-ethylamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Analog dem vorstehenden Beispiel erhält man die Titelverbindung, wenn statt der N-methyl- die entsprechenden N-ethyl-Verbindungen eingesetzt werden. Ausbeute: 71 %, Schmp. 160-166 °C (Carbonat).

9. (-)-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-toluolsulfonamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Analog Beispiel 1 wird die Titelverbindung erhalten, wenn (-)-cis-6-(4-Aminophenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin $[\alpha]_{578\text{Hg}}^{22} = -213^{\circ}$ (c=1, CHCl₃) mit p-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt wird. Ausbeute 82 %, Schmp. 178-183 °C (gelbliche Kristalle aus Essigsäureethylester/Methanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -61,6^{\circ}$, $[\alpha]_{578\text{Hg}}^{22} = -61,1^{\circ}$, (je c=1, Methanol).

10. (+)-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-toluolsulfonylamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 9 erhalten, wenn (+)-cis-6-(4-Aminophenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin $[\alpha]_{578\text{nm}}^{22} = +210^{\circ}$ (c=1, CHCl₃) eingesetzt wird. Ausbeute: 81 %, Schmp. 180-181°C (gelbliche Kristalle aus Essigsäureethylester/Methanol); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +84,2^{\circ}$ (c=1, Methanol).

Die Ausgangsverbindungen (+)-cis- und (-)-cis-6-(4-Aminophenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-benzo[c][1,6]naphthyridin sind bekannt aus EP-A-247 971.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Sulfonylverbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie zeichnen sich vor allem durch solche Eigenschaften aus, die sie für die Therapie von Atemwegserkrankungen verschiedener Genese geeignet erscheinen lassen. Insbesondere können entzündliche und allergeninduzierte Bronchialerkrankungen aufgrund der antiinflammatorischen und broncholytischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden. Dabei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine sehr geringe Toxizität, eine große therapeutische Breite, eine langanhaltende Wirkung und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus. Daneben besitzen die erfindungsgemäßen Sulfonylverbindungen blutdrucksenkende Eigenschaften.

Die broncholytische und antiinflammatorische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Sulfonylverbindungen ermöglicht ihren Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin, wobei sie zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen, verwendet werden. Beispielsweise können akute und chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale) bei Mensch und Tier behandelt werden. Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirksamkeit können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Bluthochdruckerkrankungen verschiedener Genese und den damit zusammenhängenden Begleiterkrankungen verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

-13-

weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei bezüglich der Zubereitungen, Dosierungen, Darreichungsformen etc. beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen wird. Von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Bronchialerkrankungen ist in diesem Zusammenhang die inhalative Verabreichung, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihres Wirkungsprofils hervorragend geeignet erscheinen.

P h a r m a k o l o g i e

Die bronchospasmolytische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann an verschiedenen in vitro- und in vivo-Modellen nachgewiesen werden. In der folgenden Tabelle sind die untersuchten Substanzen mit Nummern versehen worden, die den Nummern der Substanzen in den Beispielen entsprechen.

Bronchospasmolytische Wirkung nach i.t. Instillation am Modell des narkotisierten Meerschweinchens

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden auf ihre bronchospasmolytische Wirkung nach i.t. Instillation am Modell des narkotisierten Meerschweinchens wie folgt näher untersucht:

Tiere:

Männliche Meerschweinchen, Dunkin-Hartley, Charles-River Wiga, Gewicht 300-450 g, N=6 Tiere pro Versuchsgruppe.

Methode:

Urethan-Narkose; Präparation der V. jugularis zur i.v. Histaminapplikation; Einbringen eines Y-förmigen Trachealkatheters zur Messung des Flows und zur i.t. Applikation der Testsubstanz; Einbringen eines stumpfen, kurzen Pleural-katheters zur Messung des Pleuraldrucks; Bestimmung der Lungenfunktionsparameter Compliance und Conductance (= 1/Resistance) mittels Buxco-Lungenfunktionsanalysator; PC-gestützte Erfassung der Meßdaten.

Auslösung von Histamin-induzierten Bronchospasmen 20 und 10 Min. vor sowie 2, 10, 30 und 60 Min. nach Substanzapplikation; für Compliance und Conductance werden die baseline-Werte vor jedem Bronchospasmus und die delta-Änderungen während des Bronchospasmus mittels PC-Programm erfaßt (T=4 sec); diese Daten bilden die Basis für die spätere Auswertung.

Provokationslösung: Histamin 4 bzw. 5 µg/kg (= 22 bzw. 27 nmol/kg) i.v. gelöst in 0,9 % NaCl-Lösung, Applikationsvolumen 1 ml/kg, Bolusinjektion; Einschlußkriterium: Compliance-Abnahme 70-90 %. Die Testsubstanzen werden, soweit sie nicht wasserlöslich sind, naßvermahlen und in einer Dosis von 3 µmol/kg bei einem Applikationsvolumen von 0,1 ml/kg i.t. verabreicht. Der applikations-

-15-

fertigen Suspension wird 1 % Tween 80 zugegeben. Als Placebolösung wird bei gleicher Applikationsweise und gleichem Applikationsvolumen eine substanzfreie 10 % Succinylgelatine/aqua dest.-Lösung mit 1 % Tween 80 verwendet.

Ergebnis:

In der folgenden Tabelle 1 ist die prozentuale Hemmung der Histamin-induzierten Bronchokonstriktion nach i.t. Gabe von 3 $\mu\text{mol/kg}$ Substanz im Vergleich zur Placebogruppe wiedergegeben. Errechnet wurde die mittlere, prozentuale bronchospasmolytische Wirkung über 60 Min. (Wirkg. 0-60), die maximale, prozentuale bronchospasmolytische Wirkung (Wirkg. max) und die prozentuale bronchospasmolytische Wirkung zum Zeitpunkt 60 Min. post appl. (Wirkg. 60) jeweils im Vergleich mit dem korrespondierenden Placebo.

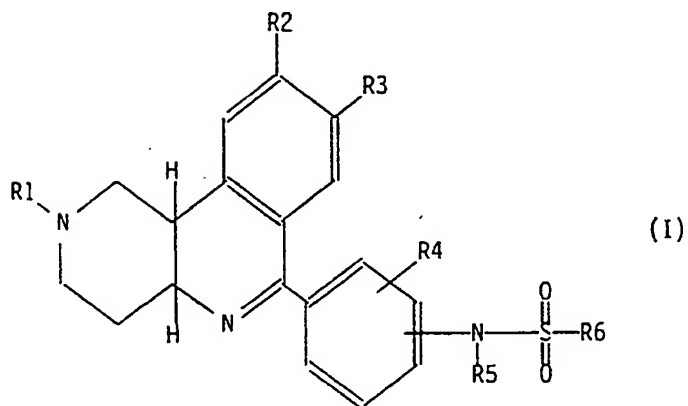
Tabelle 1

Prozentuale Hemmung der Histamin-induzierten Bronchokonstriktion nach i.t. Gabe von 3 $\mu\text{mol/kg}$ Substanz im Vergleich zur Placebogruppe

Substanz Nr.	Conductance			Compliance		
	Wirkg. 0-60	Wirkg. max	Wirkg. 60	Wirkg. 0-60	Wirkg. max	Wirkg. 60
1	55 %	61 %	51 %	34 %	37 %	35 %
2	61 %	84 %	60 %	47 %	72 %	40 %
9	57 %	71 %	51 %	56 %	70 %	45 %

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der Formel I



worin

- R1 1-4C-Alkyl,
 R2 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
 R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy,
 R4 Wasserstoff (H), Methyl oder Methoxy,
 R5 Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl und
 R6 1-4C-Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Hydroxy und Halogen bedeutet,
 und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

- R1 1-4C-Alkyl,
 R2 1-4C-Alkoxy,
 R3 1-4C-Alkoxy,
 R4 Wasserstoff oder Methyl,
 R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl,
 R6 1-4C-Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl mit einem Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Halogen bedeutet,
 und ihre Salze.

-17-

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methyl,

R2 Methoxy,

R3 Methoxy und

R4 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

der Rest $-N(R_5)SO_2R_6$ in 4-Position an dem in 6-Stellung am Benzo-naphthyridin-ring gebundenen Phenylrest steht,

R5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

R6 Methyl, 4-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl oder 4-Fluorphenyl bedeutet, und ihre Salze.

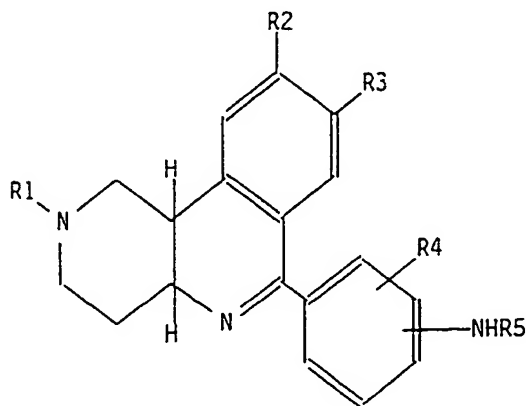
4. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-6-(4-methylsulfonamidophenyl)-2-methylbenzo[c][1,6]naphthyridin und seine Salze.

5. rac-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-toluolsulfonamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin und seine Salze.

6. (-)-cis-8,9-Dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-2-methyl-6-[4-(p-toluolsulfonamido)-phenyl]-benzo[c][1,6]naphthyridin und seine Salze.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,



(II)

-18-

worin R1, R2, R3, R4 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Sulfonylverbindungen der Formel III,



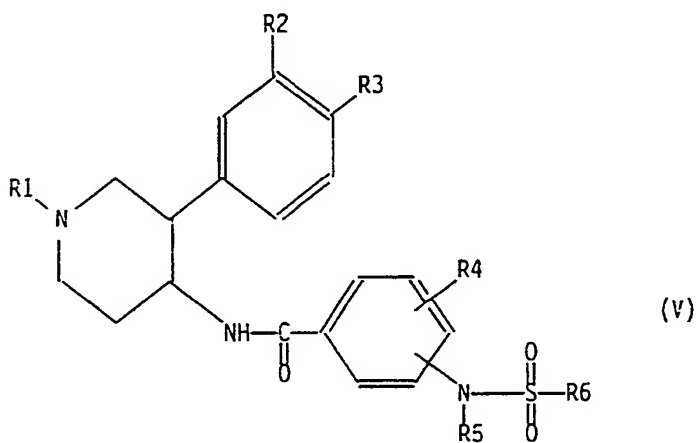
worin R6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, oder daß man

b) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R5 1-4C-Alkyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, in denen R5 Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel der Formel IV,



worin R5 1-4C-Alkyl und Y eine Abgangsgruppe bedeutet, alkyliert, oder daß man

c) Verbindungen der Formel V,



worin R1, R2, R3, R4, R5 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, cyclo-kondensiert und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Bronchien.

10. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Bronchien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/00895

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl.5	C07D 471/04, A61K 31/47 // (C07D 471/04, 221:00, 221:00)	
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	C07D 471/00, A61K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	FR, A, 2259611 (SANDOZ) 29 August 1975 see claims 1,8 ---	1,10
A	EP, A, 0247971 (SANDOZ) 2 December 1987 see claims 1-3 cited in the application ---	1,10
A	US, A, 3899494 (SANDOZ) 12 August 1975 see claim 1 cited in the application -----	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
3 July 1991 (03.07.91)		19 August 1991 (19.08.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9100895
SA 47391

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 06/08/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2259611	29-08-75	AT-B- 351536	25-07-79
		AU-A- 7784375	05-08-76
		BE-A- 825124	04-08-75
		CA-A- 1055944	05-06-79
		DE-A- 2503156	07-08-75
		GB-A- 1497722	12-01-78
		GB-A- 1497723	12-01-78
		JP-A- 50108297	26-08-75
		NL-A- 7501159	07-08-75
		SE-A- 7500859	06-08-75
		US-A- 4087530	02-05-78
EP-A- 0247971	02-12-87	AU-B- 599981	02-08-90
		AU-A- 7343787	03-12-87
		JP-A- 62294614	22-12-87
US-A- 3899494	12-08-75	CH-A- 571517	15-01-76
		CH-A- 575413	14-05-76
		CH-A- 571521	15-01-76
		CH-A- 572055	30-01-76
		US-A- 3966938	29-06-76
		AT-B- 326674	29-12-75
		BE-A- 767031	01-10-71
		CA-A- 970377	01-07-75
		CH-A- 527196	31-08-72
		DE-A- 2123328	02-12-71
		FR-A, B 2100649	24-03-72
		GB-A- 1361441	24-07-74
		GB-A- 1361442	24-07-74
		NL-A- 7106502	16-11-71
		SE-B- 387640	13-09-76
		CH-A- 527822	15-09-72
		AU-A- 6177573	24-04-75
		BE-A- 806532	25-04-74
		DE-A- 2352909	09-05-74
		FR-A, B 2204418	24-05-74
		JP-A- 49076900	24-07-74
		NL-A- 7314396	01-05-74

EPO FORM 10079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00895

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵ C 07 D 471/04, A 61 K 31/47 // (C 07 D 471/04, 221:00, 221:00)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵ C 07 D 471/00, A 61 K 31/00		
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art [*]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	FR, A, 2259611 (SANDOZ) 29. August 1975 siehe Patentansprüche 1,8 --	1,10
A	EP, A, 0247971 (SANDOZ) 2. Dezember 1987 siehe Patentansprüche 1-3 in der Anmeldung erwähnt --	1,10
A	US, A, 3899494 (SANDOZ) 12. August 1975 siehe Patentanspruch 1 in der Anmeldung erwähnt -----	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>¹⁰ * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <div style="text-align: center;">3. Juli 1991</div>		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: center;">19. 08. 91</div>
internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;">Europäisches Patentamt</div>		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">miss T. MORTENSEN </div>

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9100895
SA 47391

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 06/08/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2259611	29-08-75	AT-B- 351536	25-07-79
		AU-A- 7784375	05-08-76
		BE-A- 825124	04-08-75
		CA-A- 1055944	05-06-79
		DE-A- 2503156	07-08-75
		GB-A- 1497722	12-01-78
		GB-A- 1497723	12-01-78
		JP-A- 50108297	26-08-75
		NL-A- 7501159	07-08-75
		SE-A- 7500859	06-08-75
		US-A- 4087530	02-05-78
EP-A- 0247971	02-12-87	AU-B- 599981	02-08-90
		AU-A- 7343787	03-12-87
		JP-A- 62294614	22-12-87
US-A- 3899494	12-08-75	CH-A- 571517	15-01-76
		CH-A- 575413	14-05-76
		CH-A- 571521	15-01-76
		CH-A- 572055	30-01-76
		US-A- 3966938	29-06-76
		AT-B- 326674	29-12-75
		BE-A- 767031	01-10-71
		CA-A- 970377	01-07-75
		CH-A- 527196	31-08-72
		DE-A- 2123328	02-12-71
		FR-A, B 2100649	24-03-72
		GB-A- 1361441	24-07-74
		GB-A- 1361442	24-07-74
		NL-A- 7106502	16-11-71
		SE-B- 387640	13-09-76
		CH-A- 527822	15-09-72
		AU-A- 6177573	24-04-75
		BE-A- 806532	25-04-74
		DE-A- 2352909	09-05-74
		FR-A, B 2204418	24-05-74
		JP-A- 49076900	24-07-74
		NL-A- 7314396	01-05-74

EP 9100895

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82